

Virus emergents:

El Dengue i l'Hepatitis C

Marta Ribas Marí
4t Biotecnologia

Universitat Autònoma de Barcelona

Objectius

Aquest treball es presenta com una revisió bibliogràfica de l'actualitat dels tractaments i vacunes per a dos models de virus emergents:

El virus del dengue, amb bones aproximacions per a vacunes

El virus de l'hepatitis C, amb tractaments desenvolupats.

Introducció

Virus nous amb RNA

Virus amb augment d'incidència als darrers anys

Virus recentment identificats

Dengue

El virus del dengue pertany al gènere *Flavivirus* de la família *Flaviviridae*. Es tracta d'un virus de RNA de cadena simple i polaritat positiva.

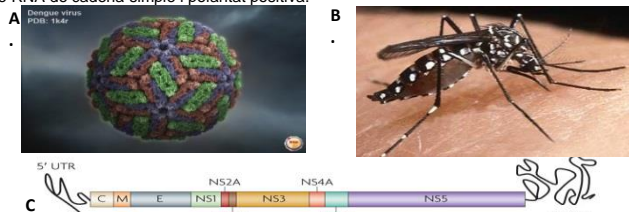


Figura 1: A. Virus del Dengue, B. Vector del Dengue i C. Genoma del virus del Dengue

Hepatitis C

El virus de l'hepatitis C és un virus RNA de cadena simple, i polaritat positiva del gènere *Hepacivirus* inclòs a la família *Flaviviridae*

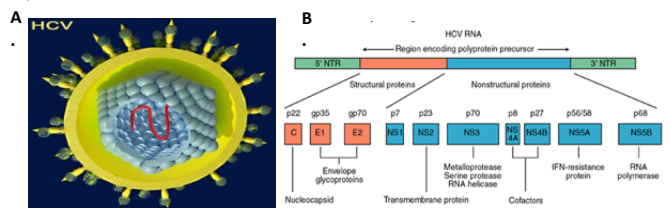


Figura 2: A. Virus de l'Hepatitis C, B. Genoma del virus de l'Hepatitis C

La malaltia

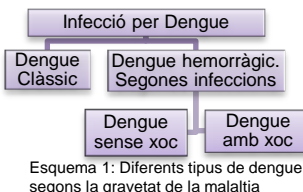
La transmissió es dona a partir del mosquit del gènere *Aedes*. La malaltia té diverses manifestacions clíniques i en algunes ocasions es cura després d'un curt període de febre:

Mecanismes d'acció:

1. Primera infecció:

- Cèl·lules diana: monòcits, macròfags, les cèl·lules dendrítiques i els limfòcits CD4+ i CD8+. Expressió d'IFN-I.
- Presentació d'antígens via MHC
- Les cèl·lules *Natural Killer*, alliberen IFN-II.
- Es pot induir l'apoptosi

2. Segona infecció: té lloc la potenciació de la infecció depenent d'anticossos.

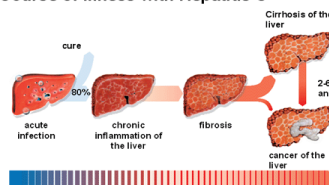


Esquema 1: Diferents tipus de dengue segons la gravetat de la malaltia

La malaltia

El virus es transmet via sanguínia i afecta sobretot al fetge. El quadre clínic és molt variable:

Course of illness with Hepatitis C



| Virús | Hoste | Externs |
|---------------|------------------------|--------------|
| Carrega viral | Edat | Alcohol |
| Genotip | Sexe | Tabac |
| Quasispècies | Raça | Contaminants |
| | Coïncidència HBV o VIH | |
| | Diabetis / obesitat | |
| | Factors genètics | |

Figura 3: Fases de l'hepatitis C, podent desencadenar càncer de fetge.

Taula 1: Factors que afecten el desenvolupament de la malaltia.

El tractament

El que es fa és tractar els símptomes:

- El **manteniment de la volèmia** (volum de sang) és fonamental en el tractament del dengue hemorràgic.
- Transfusió de plasma fresc
- Els líquids i electrolits intravenosos
- Oxigenoteràpia.
- La rehidratació amb líquids intravenosos.
- Es pot administrar paracetamol per a tractar els dolors intensos

El tractament

El que es vol aconseguir són antivírics potents que siguin capaços d'aturar la replicació del virus. La problemàtica dels antivírics resideix en la toxicitat d'aquests quan la concentració és suficientment per a ser eficaç.

- Al 2011 es van desenvolupar dos inhibidors de les proteases NS3/4A (**telaprevir** i **boceprevir**), que combinats amb el tractament basar en interferó i ribavirina augmentava el percentatge d'èxit fins a un 70%. En molts casos però pot provocar toxicitat.
- Al 2013 apareixen dos fàrmacs:
 - El **simeprevir** es va aprovar per tractar l'hepatitis C crònica. Es tracta d'un inhibidor d'una proteasa (NS3/4A). S'utilitza en combinació de ribavirina i interferó.
 - Els **sofosbuvir** és considerat el primer fàrmac eficaç sense la necessitat d'administrar conjuntament interferó per a certs tipus d'infecció. Es tracta d'un inhibidor anàleg de nucleòtid (pirimidina) que bloqueja una proteïna específica que el virus de l'hepatitis C necessita per a replicar.

Els efectes secundaris varien segons amb que es combini, sent més greus en el cas de combinar-lo amb interferó alfa. Fatiga i cefalea en el cas de la ribavirina, afegint-se a aquest símptomes náusees, anèmia i insomni en el segon cas.

La vacuna

La millor aproximació a una vacuna que es troba actualment per fer front a la infecció per dengue és una **vacuna tetravalent recombinant atenuada**.

La vacuna tetravalent s'ha desenvolupat als laboratoris Sanofi-Pasteur (França). És una vacuna recombinant, amb virus atenuats. Rep el nom de CYD-TDV. Està composta per quatre virus recombinants (CYD-1 a CYD-4) que expressen les proteïnes de pre-membrana i les de l'envoltant dels quatre serotips de dengue i les proteïnes no estructurals i de la càpsida del virus atenuat de la febre groga.

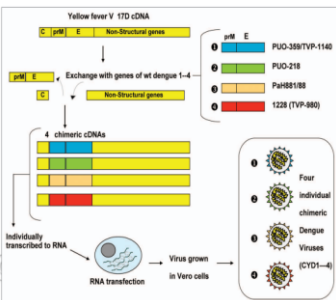


Figura 4: Generació de les quatre soques presents a la vacuna tetravalent recombinant.

L'estudi a adults, nens i adolescents, mostra que tres dosis de la vacuna CYD-TDV es tolera de manera correcta i dona lloc a la producció d'anticossos neutralitzants contra els serotips del dengue tant si els pacients són flavivirus (FV) seropositius (tot i que s'incrementa la resposta) com FV seronegatiu.

Les respostes humoral i cel·lular són induïdes a humans contra els quatre serotips i encara que falta fer un seguiment d'un període de temps més llarg, la vacuna sembla eficient en quant a immunitat i seguretat a llarg termini

Conclusions

- Aparició de nous virus, habitualment de RNA amb elevada taxa de mutació.
- Necessitat de recerca de tractaments i vacunes davant l'aparició de nous virus i de les estructures víriques.
- Descrites les estructures víriques d'ambdós virus.
- Variació en la distribució del virus del dengue arreu del món degut a l'augment de temperatures.

- El virus de l'hepatitis C només s'ha trobat en humans i ximpanzés.
- Dificultat per trobar tractaments i vacunes degut a la capacitat de mutació dels virus.
- Bones aproximacions per a vacunes eficaçes per al dengue i més endarrerides les aproximacions per a les vacunes per a hepatitis C per la falta de models animals.
- Major nombre de tractaments per a l'hepatitis C que per al dengue.
- Canvis en la distribució del virus del dengue arreu del món

Bibliografia

- GUY, B., SAVILLE, M. AND LANG, J. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. Human vaccines 6:9, 696-705; September 2010; Landes Bioscience.
- GUARNER, C. ENRIQUET, J. Avances en Patología digestiva 4: Hepatitis C. 14 edición. Valencia: ICG Marce; 2008.